

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1978 - N° 255

**PURPURA RHUMATOÏDE PREMONITOIRE
DE L'HEPATITE VIRALE.**

A propos de trois cas.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 Juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques SANTIAGO

né le 10 Novembre 1948

à MAYENCE (Allemagne)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554220_0015

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
FACULTE DE MEDECINE LYON-SUD

Année 1978 - N° 255

**PURPURA RHUMATOÏDE PREMONITOIRE
DE L'HEPATITE VIRALE.**

A propos de trois cas.



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 Juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques SANTIAGO

né le 10 Novembre 1948

à MAYENCE (Allemagne)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON
FACULTE DE MEDECINE LYON 2

ANNEE 1975 - 1976

PURPURA RHUMATOÏDE PRÉMONITOIRE
DE L'HÉPATITE VIRALE

A propos de trois cas



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 juin 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques SANTIAGO

né le 10 Novembre 1942

à MAYENCE (Allemagne)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. P. BRULA
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine :	GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
	ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
	SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
	LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
		Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine		M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation		M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques		M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques		M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..		Président du conseil d'UER : M. le Docteur J.J. COMTET (MCA)
		Directeur M. A. MILLON
Mathématiques		M. le Professeur P. PICARD
Physique		M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie		M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature		M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques		M. le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1		M. le Professeur A. VILLE
Institut Universitaire et Technologie n°2		M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire		M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire		M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique		M. le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur A. VACHON

Assesseurs : Monsieur le Professeur R. GILLY
Monsieur le Professeur agrégé P. PALIARD
Monsieur le Professeur agrégé G. TREPO

A ELISABETH,

A MES PARENTS,

Avec mon affection.

A MON FRERE, JEAN-LUC,

A MES SŒURS, NICOLE *et* MARIE-CHRISTINE,

A MES BEAUX-PARENTS, BELLES-SŒURS *et* BEAUX-FRÈRES,

A TOUTE MA FAMILLE,

A PHILIPPE, HUBERT ET LEURS PARENTS,

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. VACHON,

Nous sommes fier d'avoir passé un semestre dans son service et bénéficié de son enseignement.

Sa distinction en toutes choses et sa bonté en font un vrai Maître.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail ; nous l'en remercions et l'assurons de notre respectueux attachement.

AUX MEMBRES DU JURY,

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. GILLY,

Nous le connaissons au travers de son enseignement à la faculté.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Agrégé P. PALIARD,

Nous avons apprécié la simplicité avec laquelle il nous a enseigné une matière difficile et essentielle : la sémiologie.

Il nous fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et nous l'en remercions.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Agrégé C. TREPÔ,

Nous le remercions de son accueil sympathique.

Nous avons pu apprécier l'étendue et la diversité de son savoir.

Nous savons combien il est occupé et le remercions d'avoir accepté de venir juger notre travail.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE LYON,

Monsieur le Professeur A. VACHON,

Monsieur le Professeur P. GIRARD,

Monsieur le Professeur J. NORMAND,

Monsieur le Docteur OLLAGNIER,

Monsieur le Docteur GONNET.

AU DOCTEUR LEHMANN,

*Il a guidé nos premiers pas à l'hôpital. Nous
avons beaucoup appris à ses côtés.*

*Nous n'oublierons pas la bienveillance toute
paternelle dont il a fait preuve à notre égard.*

A NOS MAITRES AU CENTRE HOSPITALIER DE CHAMBERY,

MONSIEUR LE DOCTEUR BLANCHARD,

*Au cours des six mois passés dans son service,
nous avons pu apprécier sa gentillesse et sa courtoisie.*

Nous rendons hommage à son sens clinique.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. THOME,

*Nous admirons sa mesure, sa clairvoyance, et sa
science.*

MONSIEUR LE DOCTEUR BOVIER-LAPIERRE,

*Nous apprécions l'étendue de ses connaissances
et son aptitude à les enseigner.*

AU DOCTEUR M. VERCHERAT,

Il a toujours été disponible et de bon conseil.

Nous l'assurons de notre amitié.

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT DE CHAMBERY.

S O M M A I R E

AVANT-PROPOS	5
HISTORIQUE	7
<u>PREMIERE PARTIE : LE PURPURA RHUMATOIDE ; RAPPELS THEORIQUES</u> <u>ET DONNEES ACTUELLES</u>	9
<u>Premier chapitre : ETUDE CLINIQUE</u>	10
I - <u>Circonstances étiologiques</u>	11
II - <u>Symptomatologie</u>	11
A - La période du début	11
B - La phase d'état :	11
1/ - La triade classique :	11
a) le syndrome purpurique	11
b) le syndrome articulaire	12
c) le syndrome abdominal	12
2/ - Le syndrome rénal	12
III - <u>Evolution</u>	13
A - Habituelle	13
B - Avec complications abdominales	13
C - Néphropathie du purpura rhumatoïde	13
D - Complications neurologiques	15
E - Autres complications	15
<u>Deuxième chapitre : ANATOMIE PATHOLOGIE DU PURPURA</u>	16
<u>Troisième chapitre : ETIOPATHOGENIE DU PURPURA RHUMATOIDE</u>	18

<u>DEUXIEME PARTIE</u> : IMMUNITE ET PATHOGENIE DES HEPATITES VIRALES	22
A - Conceptions anciennes	23
B - Données actuelles	24
1/ - Généralités	24
2/ - Le virus de l'hépatite B et ses antigènes - leur détection	26
3/ - Appréciation histologique et biologique de l'évolution d'une hépatite à virus B	28
4/ - Pathogénie des manifestations hépatiques et extra-hépatiques induites par le virus de l'hépatite B :	29
a) hépatite virale et immunité	29
b) Immuns complexes pathogènes et hépatite à virus B	31
c) mise en évidence des immuns complexes cir- culants	32
d) rôle des immuns complexes circulants dans les différentes manifestations de l'infec- tion à virus HB :.....	33
.. dans les manifestations extra-hépatiques	33
.. dans les lésions hépatiques du virus B	34
<u>TROISIEME PARTIE</u> : OBSERVATIONS CLINIQUES ET COMMENTAIRES	35
<u>Premier chapitre</u> : LES TROIS OBSERVATIONS CLINIQUES	36
<u>Deuxième chapitre</u> : LEUR DISCUSSION	44
I - <u>Authenticité du purpura rhumatoïde</u>	44
II - <u>Nature du virus hépatitique en cause</u>	45
III - <u>La précession de l'hépatite par un purpura rhumatoïde est-elle uniquement fortuite</u> ?	45
IV - <u>Données biologiques et approche pathogénique du purpura rhumatoïde et des manifestations prémonitoires de l'hépatite</u>	46

V - <u>Limites et parentés nosologiques du syndrome de</u> <u>SCHONLEIN-HENOCH</u>	47
---	----

<u>CONCLUSIONS</u>	52
--------------------------	----

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	55
----------------------------	----

AVANT - PROPOS

Ce travail se propose, à partir de trois observations récentes de purpura rhumatoïde prémonitoire d'une hépatite virale, de situer ce syndrome dans le cadre des autres manifestations prodromiques de cette affection et d'en éclairer la pathogénie à l'aide des données immunologiques récemment acquises.

H I S T O R I Q U E

Nombreuses et variées sont les manifestations cliniques extra-hépatiques rattachées aux hépatites virales.

- Avec d'ASTROS, on sait depuis plus d'un siècle qu'une polyarthrite inflammatoire associée à un urticaire peut annoncer une hépatite virale.

- CAROLI (10) en 1953, individualise la classique triade "Urticaire-Migraine-Arthralgie" à laquelle il a laissé son nom.

- Dans sa thèse, inspirée par A. VACHON en 1957, FEVRIER (26) décrit le syndrome purpura arthralgie prémonitoire des hépatites aiguës.

- MILLET en 1965 (56) dans une thèse inspirée par RAVAUULT et LEJEUNE traite des "manifestations articulaires prémonitoires des hépatites virales".

La découverte de l'ANTIGENE AUSTRALIA en 1964 par BLUMBERG (6) et la démonstration de sa spécificité vis à vis du virus B par PRINCE (65) confirme l'existence, déjà pressentie, de deux types au moins de virus hépatitiques. Leur identification en 1975 par la microscopie électronique et le développement d'une sérologie spécifique, permet de rattacher à leur cause de nombreuses autres manifestations cliniques et biologiques, parfois isolées et trompeuses, et de constater leur survenue préférentielle dans le cadre de l'hépatite aiguë à virus B.

- Citons pour mémoire les manifestations pleuro-pulmonaires, classiques mais exceptionnelles, ainsi que les péricardites et les manifestations neurologiques, méningites lymphocytaires, méningo-encéphalites, polynévrites, Guillain Barré.

- Plus proche de l'objet de notre étude, les manifestations

articulaires sont selon BRETTE, BUGNON et VEYRE (9) retrouvées dans plus de 68 % des cas, précédant l'ictère de trois à quarante jours, le plus souvent symétriques et polyarticulaires, s'éteignant lorsque l'ictère apparaît.

- Toujours selon ces auteurs, les myalgies sont fréquentes, le plus souvent associées aux arthralgies, parfois isolées, touchant les mollets, les cuisses et les lombes.

- Les douleurs abdominales qu'ils retrouvent dans 47 % des cas sont le plus souvent épigastriques, traduisant parfois une pancréatite (4 %).

- Les manifestations cutanées sont nombreuses, associées aux arthralgies dans les deux-tiers des cas, qu'il s'agisse d'un urticaire (20 %) d'un érythème (10 %), maculeux, papuleux, maculopapuleux, voire scarlatiniforme ou d'un purpura (3 %).

D'autres manifestations extra-hépatiques associées à une Antigénémie Australia ont été décrites : glomérulonéphrite, périartérite noueuse (thèse de TREPO en 1971 (74), acrodermatite érythémato papuleuse de GIANOTTI CROSTI (34), affection le plus souvent pédiatrique, associant une éruption papuleuse des membres et parfois de la face à une micropolyadénopathie.

En 1974, un cas pédiatrique de purpura vasculaire associé à une hépatite ictérique et une cryoglobulinémie avec complexes immuns circulants fut rapporté dans la littérature par D. OLIVE et Coll (60). Et c'est en 1976 que A. VACHON, D. COLLOMB, F. VITTORI, H. SLAOUI (87) rapportèrent pour la première fois un cas clinique où un purpura rhumatoïde marquait la phase préictérique d'une hépatite aiguë à virus HB.

Nous verrons à la lumière des données immunologiques récentes les liens qui rattachent ce syndrome aux autres signes précurseurs d'une hépatite et les rapports existant avec les autres modes d'expression d'une Antigénémie Australia.

P R E M I E R E P A R T I E

LE PURPURA RHUMATOIDE ; RAPPELS
THEORIQUES ET DONNEES ACTUELLES

P R E M I E R C H A P I T R E

E T U D E C L I N I Q U E D U P U R P U R A R H U M A T O I D E

Décrit pour la première fois par SCHONLEIN en 1837 sous le nom de péliose rhumatismale, qui en regroupait les aspects articulaires et cutanés, complété par la description de l'atteinte digestive en 1894 par HENoch, le purpura rhumatoïde est une entité clinique précise, définie par trois symptômes :

- un purpura de morphologie et de topographie particulière,
- des manifestations articulaires,
- des manifestations abdominales douloureuses et volontiers hémorragiques.

S'y associent fréquemment :

- une atteinte rénale concomitante ou secondaire (22 à 66 % des cas selon les auteurs) et la possibilité d'une invagination intestinale compliquant la scène clinique.

Il s'agit enfin d'un purpura vasculaire, athrombopénique tel que l'avait appelé SCHULTZ et la négativité des explorations de la crase sanguine, en particulier l'absence de toute anomalie plaquettaire, est de règle.

I - CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

Il se voit à tout âge, plus fréquemment dans l'enfance et l'adolescence, exceptionnellement chez le nourrisson (certains en rapprochent l'oedème aigu hémorragique du nourrisson (11) (46), décrit par SEIDL MAYER (68).

Il paraît également réparti dans les deux sexes, l'atteinte rénale étant sensiblement plus fréquente chez le garçon.

Sa fréquence serait plus grande au printemps (55).

Les circonstances de survenue n'ont en général rien de bien particulier. On a fréquemment la notion d'une affection récente mais banale des voies respiratoires, d'étiologie parfois streptococcique (17) (33) (59).

Exceptionnellement peut être incriminé un facteur déclenchant précis, prise médicamenteuse (16) (17), vaccination (33) (35), primo infection tuberculeuse (15) (59), piqure d'insecte (27). Plus remarquable est le rôle déclenchant du froid ou de l'ingestion de crème ou de boissons glacées, avec intervention d'une cryoglobuline (60) (66).

II - SYMPTOMATOLOGIE

A - La période du début

est brève, ne durant que deux à trois jours. Elle est souvent d'expression imprécise, se résumant à un malaise général plus ou moins fébrile auquel peuvent se joindre des troubles digestifs, parfois des myalgies ou des arthralgies.

B - La phase d'état

réalise un tableau plus ou moins riche mais le plus souvent évocateur.

1/ - La triade classique

a) le syndrome purpurique

Il est formé essentiellement de pépéchies, de taille inégale (une tête d'épingle à une lentille), de teinte rouge sombre, parfois liée

de vin, auxquelles peuvent s'associer de véritables ecchymoses. Ces éléments palissent mais ne s'effacent pas à la vitro pression. Fréquemment, se combinent au purpura proprement dit, des éruptions maculeuses ou papuleuses, prurigineuses, urticariformes. La note allergique peut être accrue par l'existence d'oedème circonscrit (54) (59).

Chaque élément met trois à dix jours à disparaître. La teinte s'atténue puis devient plus terne et jaunit un peu.

La topographie des éléments pétéchiiaux est assez caractéristique, siégeant sur les membres et tout particulièrement aux membres inférieurs, souvent périarticulaire, s'étendant fréquemment aux fesses et plus rarement sur les organes génitaux, habituellement symétrique.

L'influence de l'orthostatisme est manifeste dans le déterminisme des poussées (55).

Contrastant avec les hémorragies cutanées, celles des muqueuses nasales, gingivales, utérines sont en règle générale absentes.

b) Le syndrome articulaire

est habituel, 95 % des cas selon P. CROIZAT, L. REVOL, et J. FATH (47), mais peut manquer. Il s'agit souvent d'arthralgies banales, intéressant les chevilles, les genoux, les poignets. Une note fluxionnaire est possible ; en particulier un oedème périarticulaire n'est pas exceptionnel. Ces manifestations articulaires sont fugaces et parfois mobiles.

c) Le syndrome abdominal

toujours selon la même statistique, intervient dans 53 % des cas et peut revêtir trois types :

- un syndrome douloureux, très fréquent, parfois accompagné de vomissements. Par son intensité, il peut poser le problème d'un ventre chirurgical de type appendiculaire, péritonéal ou occlusif.

- une hémorragie intestinale, soit évidente, mélaéna. le plus souvent, soit microscopique.

- beaucoup plus rarement, il s'agit d'une diarrhée volontiers striée de sang rouge et pouvant donner un syndrome dysentérique.

2/ - Le syndrome rénal

est présent dans 41 % des cas dans la statistique de P. CROIZAT et coll. Il est représenté par une hématurie macroscopique ou microscopique mise en évidence par le compte d'Addis et par une protéinurie de taux variable. Leur valeur et leur signification sont très grandes puisque :

- leur présence constitue un argument diagnostique de poids devant une scène clinique par ailleurs incertaine.

- leur évolution domine le pronostic secondaire et lointain de la maladie.

III - L'EVOLUTION

A - Se fait souvent avec rechutes, favorisées par le lever. Mais la durée totale de la maladie ne dépasse pas en général trois semaines.

B - Peut être troublée du fait de complications abdominales qui en conditionnent la gravité à cours terme :

- on craint avant tout la possibilité d'une invagination intestinale de diagnostic souvent difficile, mais il faut garder à l'esprit la possibilité beaucoup plus rare de perforations intestinales ou appendiculaires (21) (63).

- exceptionnellement un syndrome occlusif sera en rapport avec un volvulus d'une anse ou un hématome pariétal intestinal (31), (54), (63).

C - A long et moyen terme, c'est la néphropathie du purpura rhumatoïde qui fait la gravité du pronostic (67).

- Elle est plus souvent observée chez le garçon (67) avec un maximum de fréquence vers l'âge de 6-7 ans.

- Elle apparaît habituellement dans les jours ou les semaines qui suivent la première poussée mais peut être décelée beaucoup plus tardivement ; elle peut, très exceptionnellement précéder l'apparition du syndrome de SCHONLEIN HENOCH (67).

- Ses symptômes sont à rapprocher d'une glomérulonéphrite aiguë hématurique. L'hématurie doit être considérée comme un signe constant de la néphropathie du purpura rhumatoïde. Elle est le plus souvent macroscopique chez l'enfant (67), et plus volontiers microscopique chez l'adulte (27). La protéinurie manque rarement, mais est de taux très variable, souvent inférieure à 0,50 grammes/24 heures. Elle peut être importante ou massive et s'inscrire dans un syndrome néphrotique, le plus souvent biologique (retrouvé dans plus de 50 % des cas par ROYER). Rarement sont notés d'emblée des oedèmes en rapport avec la néphropathie, une oligurie, une élévation tensionnelle ou une hyperazotémie. Le complément est le plus souvent trouvé normal en dehors de quelques rares cas (67).

- Son évolution est diversement appréciée.

Elle se fait :

- . vers la guérison dans une proportion allant de 27 à 90 % des cas selon les auteurs, en quelques jours à trois mois ; celle-ci est admise sur la disparition totale de la protéinurie et de l'hématurie microscopique à des examens répétés. Elle peut être retardée, nécessitant une surveillance biologique étroite ;
- . vers la constitution de séquelles stabilisées jusqu'à l'âge adulte avec atteinte plus ou moins grande des fonctions rénales ;
- . rarement vers l'insuffisance rénale, soit lente et progressive aboutissant à un tableau de néphrite chronique hypertensive et à la mort, soit marquée par une poussée évolutive, en particulier par l'apparition d'un syndrome néphrotique de très mauvais pronostic à ce stade. ;
- . elle peut se faire sur le mode d'une glomérulonéphrite subaiguë avec persistance de l'hématurie, altération rapide des fonctions rénales conduisant à la mort en un an environ.

- L'étude anatomo-pathologique des biopsies rénales met en évidence la grande variété des lésions glomérulaires observées dans le syndrome de Schonlein Henoch : lésions glomérulaires minimes, glomérulonéphrites prolifératives endocapillaires, diffuses, segmentaires et focales, endo et extra capillaires de type I, II ou III, membranoprolifératives.

Il faut noter l'intérêt de la biopsie rénale dans l'établissement du pronostic des néphropathies du purpura rhumatoïde. Les corrélations sont nettes entre l'intensité de la protéinurie pendant les premiers mois et le type anatomique observé (67), toujours supérieur à 2 g/24 heures dans les cas de glomérulonéphrite proliférative endo et extra capillaire et membrano proliférative. De même, la fréquence, l'intensité et la durée du syndrome néphrotique augmentent avec la gravité lésionnelle.

Les corrélations sont également étroites entre l'évolution et le type anatomique ; dans une statistique de ROYER (67), aucune guérison n'a été obtenue dans les glomérulonéphrites endo et extra capillaires de type II et III et les glomérulonéphrites membranoprolifératives où la mortalité atteint 50 % des cas.

D - Les complications neurologiques ne sont pas aussi rares qu'on a pu le dire :

- crises convulsives, états confusionnels, comas, hémorragies méningées, hémiplégie, paralysies périphériques et spécialement paralysie faciale (44) (82).

Elles sont en relation avec un oedème ou une artériolite cérébrale.

D - D'autres complications, inhabituelles, peuvent survenir :

- cardiaques, avec troubles du rythme et défaillance cardiaque (58) ;

- génitales, avec chez le garçon la possibilité d'une tuméfaction testiculaire avec oedème et hémorragie du scrotum (29).

DEUXIEME CHAPITRE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU PURPURA

Ces lésions ont été décrites par CHEVALLIER et ses élèves (12).

Le purpura rhumatoïde est un érythème, secondairement hémorragique par la congestion des vaisseaux et peut-être par des lésions minimes de leur paroi.

Sur une biopsie, l'élément rhumatoïde s'oppose à la lésion habituellement constatée lors d'un purpura banal, celle-ci étant une plaque de sang centrée sur un capillaire dégénéré.

Ici le capillaire est dilaté et gorgé de sang. A sa périphérie se développe un infiltrat, fait d'abord de polynucléaires puis dès le deuxième jour d'éléments lymphomonocytaires avec quelques plasmocytes et d'hématies dont la présence s'explique par la diapédèse entre les éléments endothéliaux disjoints.

Cette "péricapillarité diapédétique", comme l'avait dénommée CHEVALLIER, intéresse habituellement les terminaisons capillaires, expliquant le caractère distal et focal du purpura. Elle peut s'étendre néanmoins sur l'arbre artériolaire voire aux artères et réaliser des lésions étendues et diffuses.

LEWIT et BURBANK ont observé dans un cas mortel des lésions artérielles absolument diffuses à tout l'endothélium vasculaire.

GAIDNER a montré que les muqueuses digestives présentent les mêmes

caractéristiques, avec la succession de l'oedème, du purpura puis de l'artériorite. Ces lésions expliquent l'hémorragie digestive et les douleurs abdominales de la phase aiguë ainsi que les complications possibles, invagination et perforation par sphacèle.

TROISIEME CHAPITRE

ETIOPATHOGENIE DU PURPURA RHUMATOÏDE

Les circonstances étiologiques d'apparition d'un purpura rhumatoïde sont, on l'a vu, nombreuses :

- les infections virales à expression respiratoire précèdent volontiers l'apparition du purpura. Paul CHEVALLIER a écrit que *"le purpura rhumatoïde fait figure de maladie spécifique, dont le virus est encore inconnu"*.

- les infections bactériennes, en particulier a point de départ amygdalien, à germes variés, sont au premier plan dans la statistique de P. CROIZAT, L. REVOL et J. FATH (17) et représenteraient presque 50 % de l'ensemble étiologique. Le streptocoque y joue un rôle prépondérant. La tuberculose, le plus souvent pulmonaire et évolutive, intervient dans 10 % du nombre total de leurs observations.

- les intoxications, alimentaires et médicamenteuses, les vaccinations, viennent ensuite en bonne place, intéressant 31 % des malades selon ces auteurs.

- le purpura rhumatoïde apparaît cependant essentiel dans plus de 23 % de leurs cas.

Les théories pathogéniques successivement évoquées et qui tentent

pour certaines d'en faire l'unité sont aussi multiples.

- L'hypothèse de l'irritation du sympathique a été soutenue par différents auteurs (LANGERON, NOLF et DESTOMBES) qui invoquaient les constatations anatomiques de MARIANO CASTEX et les données expérimentales de REILLY et Coll. Elle paraît actuellement abandonnée.

- Récemment, en 1971, GAUDET et Coll (31), à partir d'une observation personnelle et à la suite des travaux de MALLET et MOLLARET (53) établit un lien entre purpura rhumatoïde et adénolymphite mésentérique et mit en cause le bacille de MALASSEZ et VIGNAL.

- Depuis longtemps déjà, la théorie allergique du purpura rhumatoïde est soutenue par des auteurs Anglo-Saxons et par DEBRE et LAMY (22), basée sur des analogies cliniques entre certains de ses symptômes, en particulier l'aspect inflammatoire du purpura et diverses manifestations d'hypersensibilité ainsi que sur son déclenchement parfois allergénique.

- C'est avec la théorie immunovasculaire que fut réellement abordé, en matière de purpura rhumatoïde, le terrain expérimental.

- KATSUKA et HOHEI (51) les premiers, par un sérum de lapin anti-endothélium de cobaye, obtinrent chez ce dernier un purpura non thrombopénique par péricapillarite diffuse, avec lésions digestives et rénales, assez analogue à celui observé en pathologie humaine. HIRAMATSU et NOBUO, quelques vingt ans plus tard, confirmèrent ce résultat.

- En 1950, les Américains CLARK et JACOBS (13) reprirent cette hypothèse immunovasculaire et obtinrent chez le chien des syndromes de purpura rhumatoïde par injection répétée d'extraits endothéliaux.

- En 1953, DAMESHEK (18) et la même année LEWIT et BURBANK (48) suggérèrent l'existence d'un conflit antigène anticorps responsable du syndrome de Schonlein Henoch.

- En 1954, STEFANINI et MEDNICOFF (70) ont publié un cas de purpura rhumatoïde et un autre de périartérite noueuse dans lesquels ils ont isolé un anticorps antivaisseau présent dans le sérum et susceptible d'être mis en évidence in vitro au contact d'un extrait aortique de fœtus humain.

- OKAMYA obtint l'année suivante chez l'animal un purpura par immun sérum antivaisseau en s'assurant de l'absence de perturbations de l'hémostase.

Ce processus immunovasculaire fut vérifié sur une grande échelle en 1956 par les travaux d'ISRAEL, MATHE et Jean BERNARD, qui reposaient sur l'administration chez le cobaye de sérum de lapin antiendothélium de cobaye. Ils mirent en évidence un pouvoir capillarotoxique du sérum des malades atteints du syndrome de Schonlein Henoch et conclurent *"qu'un désordre immunologique est capable à lui seul de provoquer l'affection"* et qu'il peut être *"la conséquence d'agressions diverses, allergiques, infectieuses ou toxiques, capables de jouer le rôle d'un haptène"*. (39).

De nombreux travaux depuis ont confirmé cette théorie immunovasculaire :

- Mise en évidence de dépôts d'immunoglobulines visibles en immunofluorescence, à localisation mésangiale, dans la néphropathie du purpura rhumatoïde (FILLASTRE - 27), (URIZAR - 83).

- Reproduction expérimentale en immunofluorescence d'un aspect histologique ressemblant à celui du purpura rhumatoïde par séquestration ou phagocytose de complexes immuns insolubles, de manière sélective par les cellules mésangiales (VALDES - 88).

- Mise en évidence, au microscope électronique, de complexes immuns dans le tissu mésangial glomérulaire (84).

On retiendra enfin :

- L'existence de cryoglobulines dans des cas de purpura rhumatoïde, dont on sait qu'elles sont des immuns complexes résultant de la combinaison de deux immunoglobulines différentes (28) (60).

- Les travaux récents de GIANGIACOMO et Coll (32) qui montrèrent, à la phase aiguë de la maladie, par des techniques d'immunofluorescence, des dépôts d'IGA C3, fibine-fibrinogène dans les parois capillaires et le tissu conjonctif de l'hypoderme, d'IgA IgG et C'3 dans les cellules mésangiales de malades porteurs de purpura rhumatoïde.

- Ceux de SIMILA et Coll (69) qui ont révélé l'existence de taux élevés d'IGA et d'IGM en cours de purpura rhumatoïde. Les IGM seraient plus particulièrement hautes chez les sujets atteints de néphropathie. Ils en rapprochent les perturbations immunologiques de la maladie de Berger.

Le purpura de Schonlein Henoch s'éloigne donc de plus en plus du cadre des maladies allergiques classiques pour entrer dans le domaine de l'immunologie.

DEUXIEME PARTIE

IMMUNITE ET PATHOGENIE DES HEPATITES

VIRALES

L'étiologie virale de l'hépatite est connue depuis longtemps mais la responsabilité directe du virus dans la génèse des manifestations hépatiques et extra-hépatiques a été longtemps débattue.

A - Conceptions anciennes

Dans une séance de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris le 19 mai 1935, MM. CAROLI et J. FERROIR ont individualisé la triade céphalées - urticaire - arthralgie - précédant l'ictère. Ils soulignent le *"caractère contradictoire de l'action curative de l'ictère sur l'urticaire"* tout en rapprochant ces deux manifestations ; *"l'ictère est au foie ce que l'urticaire est à la peau"*. Ils considèrent d'abord avec A. TZANCK ces deux complications comme des processus réactionnels capables de se manifester dans les mêmes circonstances et indépendamment de toute infection, avant de les attribuer à l'atteinte virale extra-hépatique (10).

FEVRIER, dans sa thèse inspirée par A. VACHON (26) rapporte en 1957 cinq cas de purpura associé à des arthralgies et précédant de quelques jours l'apparition d'un ictère. Il les interprète comme *"une manifestation infectieuse, frappant le système réticulo-endothélial, maladie de système et donnant tous les symptômes cliniques, biologiques et hématologiques par ce pur procédé d'irritation réticulo-endothélial"*. Ceci est à rapprocher des observations faites chez l'enfant, associant une température, des manifestations cutanées diverses, des arthralgies, une hypertrophie hépato-ganglionnaire avec PAUL et BUNNEL négatif, par CHAPTAL, CAZAL, CAMPO LOUBATIERE et BONNET, sous le nom de r ticulite diffuse infectieuse d'origine virale et par CLEMENT DUPERRAT, GERBAUX, COMBES HAMELL et Melle SOUVEAU (14) sous celui de réticulo-endothéliose aiguë de l'enfant.

Pour ABRAMI, hépatites aiguës, ictères infectieux étaient sûrement plus des maladies du système réticulo-endothélial et de la rate que des affections strictement hépatiques.

B - Données actuelles

1/ - Généralités

Il est actuellement admis qu'en dehors de la fièvre jaune et des virus occasionnellement hépatotropes il existe au moins deux et probablement trois types d'hépatites virales. Cette dualité est connue depuis longtemps, initialement basée sur des considérations épidémiologiques qui permirent de dissocier une hépatite épidémique, transmise per os et à incubation assez courte, trois semaines environ, d'une hépatite d'inoculation, à incubation prolongée, de trois mois en moyenne, à contamination parentérale. Celle-ci est actuellement démontrée à la suite des travaux fondamentaux de BLUMBERG et PRINCE. En 1963, ils découvrent indépendamment l'un de l'autre un nouvel et même antigène ; BLUMBERG sur le sérum d'un Aborigène australien. Il le baptise Antigène Australia puis prend conscience de la relation qui le lie à l'hépatite. PRINCE le met en évidence dans le sérum au cours de l'incubation d'une hépatite sérique. Il le dénomme AgSH et affirme sa spécificité vis à vis de celle-ci. Ce qui fut acquis par les données statistiques et les travaux de KRUGMAN et GILES, en 1967 (43) dans leurs expériences d'inoculation interhumaine où ils retrouvent les deux types d'hépatite.

Depuis 1975 les deux virus responsables des hépatites A et B sont identifiés. Leur aspect au microscope électronique est connu, ainsi que leurs caractères virologiques et sérologiques. Ils sont résumés dans le tableau suivant :

Le virus	Type A	Type B
Catégorie	Virus à ARN Type entérovirus	Virus à ADN nouvelle famille de virus type choriomé- ningite lymphocytaire de la souris
Aspect en ME	Particule de 270 A	Particule de DANE en cocarde de 420 A
Antigène spécifique	Ag HA	AgHBS, AgHBC, Age
AntiCorps corres- pondant	Ac Anti HA	AC AC AC anti HBS, anti HBC, anti e

L'hépatite à virus A ou hépatite infectieuse qui prédomine chez l'enfant, est une maladie aiguë, bénigne, à caractère épidémique, à transmission orale, plus rarement parentérale, d'incubation courte, 15 à 40 jours.

Le virus en cause a été identifié en 1974 par FEISTONE dans les selles des malades, grâce à l'immunomicroscopie électronique. Il n'est pas cultivable in vitro, mais transmissible au Marmousset (HELLEMAN-DEINHART) et au chimpanzé. L'Ag HA correspondant et son anticorps peuvent être détectés en immunomicroscopie électronique, fixation du complément et dosage radio-immunologique. L'anticorps anti HA devient détectable dans le sérum une à deux semaines après l'invasion, atteint son titre maximum en trois mois pour persister de façon prolongée, dix ans ou plus.

L'hépatite à virus B présente des manifestations cliniques et une évolution extrêmement variables; elle rend compte de la quasi totalité des évolutions prolongées, cirrhogènes et des formes graves ainsi que des manifestations extra-hépatiques. Cette variabilité évolutive n'est pourtant pas arbitraire et peut être expliquée grâce aux connaissances immunologiques actuelles.

Actuellement, une proportion importante d'hépatites transfusionnelles n'apparaît pas imputable au virus B. L'affinage de son diagnostic immunologique et le développement récent d'une sérologie anti A permettent d'affirmer l'existence d'une "*hépatite non A non B*", présumée virale, indépendante de l'infection par le Cytomégalo virus ou le virus d'EBSTEIN BARR.

Elle touche particulièrement les sujets polytransfusés. Son incubation est plus longue que celle de l'hépatite A. Ses manifestations sont généralement frustres, mais des évolutions vers l'hépatite chronique ont été rapportées (45). Cette maladie qui apparaît immunisante, ne présente pas de protection croisée avec les hépatites A et B. Sa transmission ne semble pas uniquement parentérale (45).

On ignore pour l'instant si elle est liée à un ou plusieurs agents viraux. Elle est provisoirement désignée sous le nom d'hépatite à virus C. Des virus HC seraient responsables de la quasi totalité des hépatites transfusionnelles non induites par le virus HB et de 12 % des hépatites sporadiques à Costa Rica (75).

2/ - Le virus de l'hépatite B et ses antigènes. Leur détection

- DANE, en 1970, a décrit pour la première fois des particules virales en cocardes de 420 A de diamètre, dans le sérum des sujets présentant une hépatite à antigène australia positif (19).

- ALMEIDA (1), par action de détergents, a pu montrer que celles-ci étaient constituées d'une enveloppe portant l'Ag australia mais que le noyau central était antigéniquement différent. Désigné sous le nom de "*CORE Antigène*", cet antigène est l'équivalent d'un antigène nucléocapsidique. Sa dénomination est HbC.

On a pu mettre en évidence dans le centre de cette particule, un ADN bicaténaire et une ADN polymérase DNA dépendante.

Cette particule de DANE représente la forme circulante du virus Hb complet.

Au niveau des hépatocytes, le ME et l'immunofluorescence ont montré l'existence exclusivement intra-nucléaire du centre de la particule de DANE et de l'Ag HbC correspondant.

- L'observation du sérum de sujets HbS positifs met également en évidence deux autres types de particules :

- . des petites sphères de 200 A de diamètre, très nombreuses,
- . des formations tubulaires de 400 à 600 A de long,

toutes deux paraissant constituées d'AgHbS et correspondant à un excès de protéine d'enveloppe produite au cours du cycle de replication virale, ce qui paraît être une des caractéristiques du virus Hb.

L'immunofluorescence et la ME précisent que les deux types de particule et l'antigène de surface du virus se retrouvent au niveau du cytoplasme de l'hépatocyte infecté.

Il apparaît donc que le virus de l'hépatite B se réplique d'abord dans le noyau hépatocytaire en ce qui concerne la nucléocapside : celle-ci passe ensuite dans le cytoplasme où elle se recouvre d'une enveloppe lipoprotéique d'AgHbS.

Ces enveloppes vont être produites en excès, rendant compte, nous le verrons, de certaines situations pathologiques.

- MAGNUS (52) a démontré l'existence d'un troisième système antigène/anticorps, l'antigène e et l'anticorps anti-e correspondant, exprimés à la surface des particules virales complètes et des bâtonnets.

Il existe enfin de nombreux sous-types antigéniques du virus Hb. Ils sont dénués de toute propriété biologique particulière et ne présentent qu'un intérêt épidémiologique.

On peut détecter l'Antigène et l'Anticorps HBs dans le sérum par différentes techniques, classées en trois générations de sensibilité :

- les tests de première génération, tels que l'immunodiffusion, sont peu sensibles mais permettent de sérotyper la souche virale.

- les tests d'électroimmunodiffusion sont couramment utilisés mais ne sont que dix fois plus sensibles.

- les tests de troisième génération sont représentés par le dosage radioimmunologique ou l'hémagglutination passive. Ils sont de 500 à 1000 fois plus sensibles et doivent actuellement être utilisés de préférence

aux précédents. Ils exigent que l'on précise leur spécificité par des tests de confirmation.

L'Antigène HBc est en principe absent du sérum. L'anticorps Anti HBc y apparaît toujours en cas d'infection par le virus HB. Les méthodes utilisées pour sa mise en évidence sont par ordre de sensibilité croissante la fixation du complément, la contre immunoélectrophorèse, le dosage radio-immunologique.

Les Antigènes et Anticorps HBe circulants sont actuellement décelables dans certains laboratoires par des méthodes encore peu sensibles telles que l'immunodiffusion ou la contre électrophorèse.

L'Antigène HBs peut être mis en évidence dans le foie, sur des coupes obtenues à partir de blocs de paraffine grâce à des colorations à l'orceine et à l'aldéhydefuchsine et des réactions d'immunofluorescence. Celles-ci sont de meilleure qualité sur des coupes à congélation.

L'antigène HBc est détectable dans le foie par immunofluorescence directe.

3/ - Appréciation histologique et biologique de l'évolution d'une hépatite à virus B

- La présence d'AgHbS au cours d'une hépatite aiguë indique qu'il s'agit d'une infection à virus B, donc d'une maladie à potentiel évolutif plus grand.

- Des études immunohistologiques par immunofluorescence sur biopsie hépatique ont montré que la gravité d'une hépatite est liée à l'abondance et surtout à la distribution de l'antigène HbS dans le foie, sa disposition périmembranaire en palissade paraissant liée à l'hépatite chronique (77).

- La présence d'AgHbC intranucléaire est également directement liée à la sévérité d'une infection chronique (77).

- La présence d'antigène e dans le sérum va de pair avec la détection de l'antigène HbC dans le noyau des hépatocytes infectés en tant qu'indice de gravité de l'hépatite chronique. Elle est un reflet de la présence et de l'abondance des particules virales complètes infectantes dans le sérum. L'anticorps correspondant apparaît lors de la disparition de l'antigène et marque l'évolution vers la guérison (77).

- La disparition de l'antigène HbS et son remplacement par l'anticorps anti HbS indique la guérison et l'établissement d'une immunité vis à vis du virus HB (77).

Le tableau de la page suivante, emprunté à Monsieur le Professeur TREPO (75) résume les réponses sérologiques au virus Hb au cours des différents syndromes cliniques.

4/ - Pathogénie des manifestations hépatiques et extra-hépatiques induites par le virus de l'hépatite B :

a) Hépatite virale et immunité

On connaît le polymorphisme clinique de l'infection à virus Hb et sa modulation en fonction de l'état immunitaire du sujet. Plus de onze formes de réactions clinico-biologiques ont pu être dénombrées chez un sujet exposé pour la première fois à un virus Hb, depuis le portage sain en passant par l'hépatite anictérique, l'hépatite aiguë, jusqu'à la forme sur-aiguë ou chronique.

- Les lésions hépatiques sont variables, allant de la cytolyse anictérique à la latence totale et jusqu'à la nécrose aiguë du foie et pouvant même, par le biais des hépatites chroniques, persistantes bénignes ou actives cirrhogènes, aboutir à l'hépatome.

- Grâce aux progrès de la sérologie, un nombre croissant de manifestations extra-hépatiques ont pu être rattachées à l'hépatite virale B :

- . artralgies et urticaire, purpura prémonitoires, s'associant à une antigénémie HbS transitoire,
- . périartérite noueuse, syndrome de Gianotti Crosti et glomérulonéphrite, où l'infection est essentiellement chronique.

Un certain nombre d'arguments cliniques et paracliniques démontrent que les manifestations clinicobiologiques de la maladie sont liées à la réponse immunologique de l'hôte et non le fait d'un effet cytopathogène direct du virus :

- la relation inverse observée entre l'abondance de l'AgHbS dans le foie et la sévérité des lésions hépatiques chez les porteurs chroniques ;

SYNDROME CLINIQUE	Ag HBs	AC Anti-HBs	Ac Anti-HBc	Ag HBc	Ac Anti-HBe
HEPATITE FULMINANTE	très fugace de titre faible	apparaît rapidement avec un titre élevé	apparaît peu après l'AgHBs et décroît	absent	absent ou fugace
HEPATITE AIGUE	transitoire < 6 mois	apparaît à la con- valescence et per- siste	apparaît dès le pic des transaminases, décroît à la conva- lescence	absent ou fugace	parfois lorsque l'Ag HBs dispa- raît
HEPATITE CHRONIQUE	chronique > 6 mois	absent ou sous forme d'immuns com- plexes solubles	persiste à titres croissants	présent	absent
PORTEUR SAIN	chronique > 6 mois	absent	persiste à titres variables	absent	présent
REPOSE IMMUNE PRIMAIRE	indétectable	présent à un titre souvent élevé	transitoire et de titre faible	absent	?

Tableau emprunté au Pr. C. TREPO (RP. 1978- 28 = 1874).

- l'absence ou la bénignité paradoxale des lésions hépatiques chez des malades atteints de virémie Hb chronique, en raison d'un déficit immunitaire, h modyalis s, transplantés, leucémiques, mongoliens (73) ;

- la régression des lésions hépatocellulaires sous l'influence du traitement cortico ide et immunosuppresseur ;

- l'existence de nombreux porteurs sains d'AgHbS.

b) Immuns complexes pathogènes et hépatite à virus B

La formation de complexes immuns par combinaison d'un antigène hétérologue avec l'anticorps correspondant constitue habituellement un mécanisme de défense adapté puisqu'elle diminue l'activité biologique de l'antigène et en accélère l'élimination.

Elle paraît cependant responsable actuellement d'un nombre croissant de manifestations pathologiques. Mais ce n'est que dans certaines conditions, telles qu'un excès persistant d'antigènes, une activation du complément et une augmentation de la perméabilité capillaire, comme dans la maladie sérique, que se réalisent ces maladies à complexes immuns.

Les complexes pathogènes sont biologiquement définis :

- ils sont de "taille" intermédiaire: 19,4 s
- le rapport Ag/Ac est de 2/3,
- ils fixent le complément.

Peu après la découverte de l'AgHbS, une corrélation fut établie entre des immuns complexes impliquant l'antigène et certaines formes cliniques de l'infection à virus Hb, surtout celles avec manifestations extra-hépatiques prédominantes.

- en 1970, TREPO et THIVOLET (80), et GOCKE et Coll (36) associent une antigénémie HbS et la périartérite noueuse.

- D'autres faits cliniques et biologiques ont depuis été rattachés à l'existence de complexes immuns circulant lors de l'infection par le virus B : les arthrites ou polyarthralgies (2), l'urticaire (49), le purpura (87) prémonitoires des hépatites, le syndrome de Gianotti Crosti (8) (34) (38) (64), quelques cas de glomérulonéphrite (15), de polynévrite ou polyradiculonévrite.

c. Mise en évidence des complexes immuns circulants

1/ - Ils peuvent être recherchés dans le sérum par des techniques variées :

- . la présence dans le sérum de cryoglobulines mixtes, c'est-à-dire contenant à la fois des IgG et des IgM et souvent des fractions du complément, traduit la grande quantité des immuns complexes circulants.

- . d'autres méthodes, plus directes sont basées sur le fait que ces complexes :

- .. précipitent dans certaines circonstances où les immunoglobulines libres ne précipitent pas, comme en présence de polyéthylène glycol,
- .. fixent le complément, d'où la mesure du pouvoir anti-complémentaire du sérum,
- .. d'autres enfin reposent sur des propriétés telles que la capacité d'aggréger les plaquettes ou d'être phagocytés par les macrophages.

- . La microscopie électronique permet de les visualiser et donne une appréciation grossière du rapport Ag/Ac, très important on l'a vu du point de vue pathogénique.

- . La mise en évidence des complexes Ag/Ac HbS est également possible par ultracentrifugation zonale en gradient de densité, chromatographie sur gel et par des méthodes sérologiques sensibles telles que l'hémagglutination passive ou les dosages radioimmunologiques.

- . L'Ag HbS complexé à l'anticorps correspondant peut enfin être démasqué par des méthodes telles que l'élution des antigènes et des anticorps, à pH acide ou forte osmolarité.

2/ - Dans les tissus :

- . Des dépôts d'immunoglobulines et de compléments complexés à l'antigène HbS peuvent être mis en évidence par immunofluorescence au niveau de la peau dans la périartérite noueuse et du rein au cours des glomérulo-néphrites (15).

c) Rôle des complexes immuns circulants dans les différentes manifestations de l'infection à virus Hb

1/ - Dans les manifestations extra-hépatiques :

L'étude de variations des fractions du complément au cours de la phase prodromique des hépatites aiguës à virus B, associant on l'a vu un urticaire et des polyarthralgies, voire un purpura ou une véritable polyarthrite, ont montré une baisse transitoire des fractions C3 et C4 coïncidant avec une antigénémie HbS élevée.

Lorsque ces symptômes n'apparaissent pas ou après leur disparition, l'hypocomplémentarité n'est pas observée. Ceci suggère, comme dans la maladie sérique, une maladie par complexes immuns (2).

WANDS et coll. (91) ont pu établir une relation entre la survenue d'arthrite ou d'arthralgies dans l'hépatite à virus B et l'existence de cryoprécipités traduisant la présence d'immuns complexes circulants. Dans ce cas, en effet, les cryoprécipités contiennent des fractions complémentaires (C3, C4 et C5) alors qu'ils n'en contiennent pas chez les sujets n'ayant pas de symptômes articulaires.

La pathogénicité articulaire des complexes immuns circulants est donc liée à leur composition et leur capacité d'activer les deux voies du complément.

Dans les glomérulonéphrites associées à l'Hg HbS (15) rapportées dans la littérature, des dépôts caractéristiques d'immuns complexes ont pu être observés par la microscopie électronique et identifiés par immunofluorescence comme contenant l'Ag HbS, des immunoglobulines et du complément.

Les mécanismes mis en jeu dans l'immunopathogénie de la maladie de Gianotti Crosti, des polynévrites et des cryoglobulinémies mixtes (47), associées à l'HbS, probablement proches restent à étudier.

L'association entre une périartérite noueuse et une antigénémie Australia a été largement confirmée (80) (81). L'antigène HbS détecté précocement persiste tout au long de l'évolution. En période d'activité de la vascularite, des immuns complexes circulants peuvent être mis en évidence au microscope électronique alors qu'ils sont plus rares chez les sujets dont l'affection est stabilisée. Une hypocomplémentarité a également été observée.

La grande taille des immuns complexes circulants, incluant l'antigène HbS et la détection de complexes plus petits suggèrent la mise en jeu d'antigènes différents (C. TREPO).

La dissociation entre l'évolution de l'hépatite initiale et celle de la vascularite suggère des mécanismes immunopathogéniques distincts pour les deux types de lésions.

2/ - Dans les lésions hépatiques du virus Hb :

Aucune corrélation n'a pu être obtenue entre la détection d'immuns complexes circulants et le degré d'atteinte hépatique.

De nombreux arguments, en particulier l'aspect histologique des lésions hépatiques inflammatoires (qui réalisent un infiltrat mononucléé et non à polynucléaires), la gravité des hépatites à virus B ou leur évolution cirrhogène chez des sujets agammaglobulinémiques et à l'inverse la bénignité ou l'absence des lésions hépatiques lors de dépressions sévères de l'immunité cellulaire, pathologiques ou thérapeutiques, suggèrent le rôle déterminant des réactions immunes à médiation cellulaire dans la pathogénie des lésions hépatiques induites par le virus B.

C. TREPO (78) a pu expérimentalement mettre en évidence l'existence d'une réponse anti HbS cellulaire, démontrable in vivo par des intradermo-réactions et in vitro par le test d'inhibition de migration des leucocytes vis à vis d'Ag HbS purifié. Cet antigène HbS, présent au niveau de la membrane et du cytoplasme des hépatocytes les désignerait comme cible de la réponse immunologique cellulaire.

TROISIEME PARTIE

OBSERVATIONS CLINIQUES ET COMMENTAIRES

Observation n° 1

Mademoiselle DEN..., 20 ans, a eu une hépatite ictérogène en 1972, sans signe cutané, ni articulaire, guérie en quinze jours sans séquelles (antigène HbS non recherché).

- Elle n'a reçu aucun traitement parentéral.

L'histoire actuelle débute le 2 février 1976 par l'apparition d'une éruption purpurique punctiforme, sans prurit, à la face interne des cuisses et des membres supérieurs, suivie trois jours plus tard d'arthralgies migratrices (genou, cheville, coude, phalanges) avec oedème périarticulaire.

Le médecin traitant constate l'existence d'une protéinurie sans hématurie. Le diagnostic porté est celui de purpura rhumatoïde.

L'éruption, les arthralgies, l'albuminurie rétrocedent en une semaine lorsqu'apparaît un ictère qui motive son hospitalisation le 10 février dans le service du Professeur VACHON.

L'examen d'admission montre une hépatomégalie modérée à deux travers de doigt, et un ictère cutanéomuqueux d'intensité moyenne sans autre anomalie. Le signe du lacet est négatif.

Les données biologiques confirment l'hépatite :

- Bilirubine totale : 69 mg/l (Bil conjuguée 53),
- S.G.O.T. : 650 U.I.
- S.G.P.T. : 890 U.I.
- Prothrombine : 75 %
- Phosphatases alcalines : 7,25 U.B.
- Numération globulaire : hématies : 4 660 000

leucocytes: 13 200

(formule leucocytaire : Poly-neutro : 56 %, Lymphocytes : 16 %
Grands Lymphocytes : 22 %, Monocytes : 6 %).

- Plaquettes : 33 000,
- Recherche de l'Antigène HbS (technique d'héماغglutination passive inverse) positive au 1/2048.
- Le compte d'Addis montre un débit hématies/minute < 1000
un débit leucocytes/minute < 1000
- L'électrophorèse des protéines sanguines faite à l'entrée montre une hypergamma globulinémie à 26 %.
- Le CR 50 est effondré à 39; le CR est discrètement abaissé à 182 (normales : CR 50 : 60 ; CR : 200).
- Les anticorps antimitochondrie et antinucléaires sont restés négatifs.
- Le test au latex est négatif au 1/10ème.
- La réaction de Waaler Rose est négative au 1/4.

L'évolution clinique est favorable : l'ictère disparaît en quinze jours.

L'examen biologique montre au 40ème jour :

- Bilirubine totale : 12 (uniquement libre) mg/l, mais persistance d'une élévation des transaminases :
- S.G.O.T. : 88 U.I.
- S.G.P.T. : 290 U.I.
- Numération des plaquettes : 132 000
- Antigène HbS : recherche négative 20 jours après le début de l'ictère
- Anticorps antimuscles lisses : recherche positive (1/50).

La biopsie cutanée cinq jours après la disparition des éléments purpuriques a montré un discret manchon lymphocytaire et des néocapillaires assez nombreux ; pas d'exsudation de globules rouges à la coloration par le Trichrome de Masson.

Observation n° 2

Madame PIC... 26 ans, aide soignante en chirurgie, est hospitalisée dans le service du Professeur VACHON le 10 février 1977 pour "*patraquerie digestive*" et asthénie depuis trois mois.

Dans ses antécédents personnels, on note une péritonite appendiculaire à l'âge de quatre ans, une amygdalectomie en 1973, décidée en raison de rhinopharyngites et d'angines à répétition, une dysenterie amibienne, à la suite d'un voyage en Algérie. Il existe chez elle un terrain migraineux ancien, retrouvé dans sa famille (chez sa mère et un frère porteur d'un eczéma).

L'histoire actuelle débute le 3 décembre 1976 par une éruption purpurique, faite d'éléments infiltrés, lenticulaires, intéressant initialement les membres inférieurs, s'étendant secondairement aux membres supérieurs où elle se limite à quelques éléments. Des arthralgies apparaissent simultanément, intéressant les grosses articulations (genoux, chevilles, coudes, poignets) avec oedème périarticulaire. La malade se plaint aussi d'une asthénie et de douleurs abdominales diffuses. Elle est subfébrile (température ne dépassant pas 37°8).

Le 6 décembre elle est hospitalisée par son médecin traitant dans le service du Professeur COLOMB où le diagnostic de purpura rhumatoïde est porté. L'interrogatoire ne retrouve pas d'étiologie médicamenteuse. Le bilan biologique met en évidence une VS à 19 à la première heure, une albuminurie sans hématurie à 0,28 g/24 h. Il n'y a pas de thrombopénie. La recherche du streptocoque dans la gorge est négative. Les ASL et ASK sont trouvées à un taux normal. Un MNI test est négatif. Il n'a pas été fait de bilan hépatique.

La malade sort de l'hôpital après une dizaine de jours mais est réhospitalisée pour bilan digestif le 10 février 1977 dans le service du Professeur VACHON devant la persistance des douleurs abdominales avec constipation et de l'asthénie.

- Le bilan clinique d'admission est pauvre : l'éruption a totalement rétrocedé, il n'y a pas de subictère conjonctival, la palpation de l'abdomen ne perçoit pas d'hépatosplénomégalie ; elle est sensible à l'hypochondre droit, douloureuses au creux épigastrique et dans l'hypochondre gauche.

Le reste de l'examen est normal :

- la VS est à 10 à la première heure

- l'hémogramme montre les valeurs suivantes :

hématies : 4 360 000

hématocrite : 44 %

hémoglobine : 13,6 g

leucocytes : 8 700 avec : 48 % de polynucléaires neutrophiles
5 % de éosinophiles
1 % de basophiles
lymphocytes : 2 %
grands lymphocytes : 22 %
monocytes : 3 %

- Électrophorèse des protéines sanguines :

albumine : 66,5 %

globuline alpha 1 : 3,5 %

globuline alpha 2 : 8,5 %

globuline bêta : 9 %

globuline gamma : 12,5 %

- Dosage des immunoglobulines :

IgA : 105 mg/100 ml normal = 160 à 400 mg/100 ml

IgG : 940 mg/100 ml normal = 600 à 1200 mg/100 ml

IgM : 108 mg/100 ml normal = 50 à 110 mg/100 ml

transférine : 210 mg/100 ml - normal = 220 à 340 mg/100 ml

- Le bilan hépatique montre :

bilirubine totale à 7 mg/l

bilirubine conjuguée à 0

bilirubine libre à 7

taux de prothrombine à 100 %

cholestérol total à 1,88 g

phosphatases alcalines : 2 UB

transaminases : S.G.O.T. à 8 U.I.

S.G.T.P. à 5 U.I.

clearance hépatique à la BSP : normale

Antigène Australa négatif par hémagglutination passive, mais positif par dosage immunologique, affirmant rétrospectivement une hépatite anictérique à virus B.

- Compte d'Addis

débit hématies/minutes : < 1000

débit leucocytes/minutes : < 1000

- Parmi les autres examens demandés on note l'existence d'un facteur rhumatoïde positif au 1/160° et d'un test de Waaler Rose modifié et positif au 1/4.

- Les anticorps antimuscles lisses sont positifs avec un titre à 30.

- Les anticorps antimitochondrie sont négatifs.

- Une biopsie hépatique montre un aspect d'hépatite résolutive ; la réaction de Gomori, à la recherche de l'antigène HbS est restée négative.

Les suites sont simples.

Un nouveau dosage radioimmunologique de l'antigène Australia est négatif le 2 mars 1977.

La malade quitte le service le même jour avec des conseils hygiéno-diététiques.

Observation n° 3

Mademoiselle V... Isabelle, 10 ans, sans antécédents notables, est hospitalisée dans le service du Docteur THOMÉ le 10 avril 1967, pour un tableau associant :

- éruption purpurique (ecchymose), pétéchies vibices, au niveau des deux membres inférieurs, principalement à la face antérieure des cuisses,

- arthralgie au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes et du genou droit avec oedème douloureux de la main droite,

- douleurs abdominales de siège épigastrique,

survenues quinze jours après un épisode de type grippal.

A l'entrée la température est à 38°2.

L'examen ne montre qu'une splénomégalie modérée, molle, perçue à un travers de doigt et une gorge discrètement rouge.

- Le signe du lacet est positif.

L'association des signes fonctionnels, l'aspect et la topographie des lésions cutanées conduisent au diagnostic de purpura rhumatoïde conforté par les données biologiques :

- hémogramme normal avec 5 100 000 globules rouges
 - 6 100 leucocytes avec 70 % de polynucléaires neutrophiles
 - 25 % de lymphocytes
 - 5 % de monocytes

Les plaquettes sont trouvées à 220 000.

- Addis normal, avec débit d'hématies/minutes inférieur à 1000
débit leucocytes/minutes inférieur à 1000

- protéinurie à 0,16 g/24 heures
- L'électrophorèse des protéines sanguines montre une discrète hyper α 2 globulinémie (11 %).
- Les prélèvements de gorge sont stériles.
- Les ASL ASK sont respectivement trouvés à 300 U et six fois le taux normal.
- Le dosage des immunoglobulines donne les résultats suivants :

gamma globulines A à 190 mg/100 ml	normales : 139,0 $\pm$ 34
gamma globulines M à 235 mg/100 ml	109 $\pm$ 30
gamma globulines G à 147 mg/100 ml	107,3 $\pm$ 181
- Une recherche de cryoglobulines est négative.

La température cède rapidement et spontanément en moins de 48 heures, les arthralgies et les douleurs abdominales disparaissent également avec le repos.

Cependant, le 19 avril on constate l'apparition d'un ictère cutanéomuqueux avec urines foncées, selles décolorées et élévation des transaminases : SGOT à 360 U.I.

SGPT à 520 U.I.

Les phosphatases alcalines sont à 125 U.I.

Le TP est normal à 100 %.

Une recherche de l'antigène et de l'anticorps HbS par électroimmunodiffusion puis hêmo-agglutination inverse sont négatives et les techniques radio-immunologiques confirment ce résultat.

L'évolution est rapidement favorable. Le 27 avril les transaminases ne sont plus qu'à 48 pour les SGOT et 87 pour les SGPT et l'ictère a entièrement régressé.

. une nouvelle recherche des cryoglobulines dans le sang est négative.

- La surveillance du compte d'Addis et la recherche d'une protéinurie confirment l'absence d'atteinte rénale.

Le 7 mai 1977, les transaminases sont trouvées à :

- 20 pour les S.G.O.T.
- 24 pour les S.G.P.T.

Le 25 avril 1978, plus d'un an après le début de l'affection, un nouveau dosage radioimmunologique de l'Antigène Australia et de son anticorps a été réalisé, afin d'éliminer une négativation précoce de l'antigénémie, comme on le voit dans les hépatites B d'évolution favorable. Il est négatif ; de même, celui de l'anticorps anti HbC qui persiste normalement de façon prolongée au décours d'une hépatite aiguë résolutive.

Le dosage des anticorps anti HA a été effectué à saturation sur le même prélèvement, par dosage radioimmunologique et par compétition. Il était par contre très positif.

L'hépatite à virus A est donc fortement probable.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Comme dans les cinq cas rapportés par FEVRIER dans sa thèse en 1957, ces trois observations montrent l'existence d'un tableau clinique associant un purpura et des arthralgies, précédant de quelques jours une hépatite virale.

I - AUTHENTICITE DU PURPURA RHUMATOIDE

Elle ne fait aucun doute dans les observations n° 2 et 3. Etant donné l'absence de toute anomalie de l'hémostasie, en particulier de thrombopénie, c'est l'atteinte vasculaire qui est responsable du purpura. Le caractère inflammatoire des lésions cutanées et leur association aux autres éléments du syndrome permettent de l'affirmer.

Dans l'observation n° 1, une chute transitoire des plaquettes, élément biologique classique et le plus souvent latent au cours des hépatites (9), pourrait expliquer le purpura. Mais sa topographie, respectant le tronc et la tête, l'existence d'oedèmes associés, l'atteinte articulaire et la protéinurie, sont très en faveur d'un syndrome de Schonlein Henoch.

Le signe du lacet, recherché deux fois dans les observations 1 et 3, n'a été retrouvé positif qu'une fois, contrairement aux cas précédemment rapportés par FEVRIER où il était constant. CROIZAT et coll. ne l'avaient retrouvé que quinze fois sur cinquante dans leur série d'observations et il n'apparaît donc pas pathognomonique du purpura rhumatoïde.

II - NATURE DU VIRUS HEPATITIQUE EN CAUSE

L'antigénémie australia est positive d'emblée dans l'observation n° 1 et détectée par la technique d'hémagglutination passive inverse. Elle se négative vingt jours après le début de l'ictère.

Dans l'observation n° 1, c'est le dosage radioimmunologique qui affirmera rétrospectivement l'hépatite anictérique à virus B, guérie depuis comme le montre le taux normalisé des transaminases. Une première recherche, par hémagglutination passive inverse, avait été infructueuse. C'est dire l'intérêt diagnostique des tests dits de troisième génération qui doivent être utilisés de préférence aux autres méthodes, beaucoup moins sensibles et la fiabilité extrême du dosage radioimmunologique.

Dans l'observation n° 3, l'infection paraît imputable au virus A. En effet, la sérologie spécifique du virus B est négative et le dosage des anticorps anti HA, effectué à saturation, est positif un an après la maladie. On a vu que ceux-ci persistaient de façon prolongée au décours de l'infection. Une variation de leur titrage par étude des dilutions sur deux prélèvements espacés et plus proches de la maladie auraient seule pu lever toute équivoque : les circonstances anamnestiques, en particulier le jeune âge du sujet atteint, les conditions socio-économiques favorables et l'absence d'antécédents hépatitiques, ainsi que l'élévation des anticorps anti HA rendent cependant très probable l'hépatite épidémique.

III- LA PRECESSION DE L'HEPATITE PAR UN PURPURA RHUMATOIDE EST-ELLE SIMPLEMENT FORTUITE ?

Une dizaine seulement d'observations de ce type ont été rapportées dans la littérature. On connaît cependant la fréquence de l'atteinte articulaire et de l'urticaire prémonitoires de l'hépatite. CHEVALLIER et GAIDNER ont bien montré la succession lésionnelle de l'oedème, caractérisant l'urticaire, puis du purpura vasculaire par péricapillarite diapédétique secondaire. Celui-ci ne constitue donc qu'un aspect particulier des rashes précédant de façon habituelle l'hépatite. Sa fréquence réelle est d'ailleurs sûrement sous-estimée étant donné son caractère transitoire.

Un véritable syndrome de Schonlein Henoch peut donc précéder une hépatite ; ce que paraît confirmer la parenté des mécanismes pathogéniques

du purpura rhumatoïde et des manifestations prodromique de l'hépatite.

IV - DONNEES BIOLOGIQUES ET APPROCHE PATHOGENIQUE DU PURPURA RHUMATOIDE ET DES MANIFESTATIONS PREMONITOIRES DE L'HEPATITE

La vitesse de sédimentation :

est légèrement augmentée (19 à la première heure) dans l'observation n° 2 et normale dans les deux autres.

L'étude de l'hémogramme

est normale dans les observations n° 1 et 3. Dans l'observation n° 2 elle met en évidence une éosinophilie modérée et transitoire, à 5 %. Celle-ci est constamment retrouvée par FEVRIER dans ses cinq cas et rapportée par de nombreux auteurs dans le cadre du purpura rhumatoïde. (17 % dans la série de MARCHAL et Coll. (54), 9 à 12 % pour DEBRAY et Coll. (21). Elle témoigne pour eux d'un facteur allergique intervenant dans la maladie.

L'électrophorèse des protéines sanguines montre :

dans l'observation n° 3, une hyper alpha 2 globulinémie modérée à 11 %. Celle-ci est également classique au cours du purpura rhumatoïde (MARCHAL-CROIZAT).

dans l'observation n° 2 une hypergammaglobulinémie à 26 % ; elle n'est pas exceptionnelle au cours du purpura rhumatoïde. P. CROIZAT et Coll. en rapportent plusieurs exemples dans leur série. Ils signalent même un cas *"d'hypergammaglobulinémie avec dysglobulinémie vraie et viscosité sanguine augmentée"* qui est à rapprocher de l'observation plus récente de OLIVE et Coll. Ceux-ci rapportent une élévation importante des gammaglobulines au cours d'un purpura vasculaire avec augmentation des protides sanguins et de la vitesse de sédimentation, témoignant de l'existence de cryoglobulines : (cryoglobulinémie mixte de type III). Recherchée une fois dans l'observation n° 3, elle n'a pas été trouvée positive mais paraît intéressante à dépister puisqu'elle traduit l'existence d'immuns complexes et donne ainsi un support pathogénique aux lésions vasculaires observées.

Notons au passage que leur existence dans certains cas et le déclenchement possible du purpura par une exposition au froid (59) (60) doit conduire à proscrire certains gestes tels que la pose de glace sur le ventre ou l'absorption d'aliments glacés. Ceux-ci peuvent en effet

déclencher une poussée évolutive.

Le dosage des immunoglobulines

a montré dans l'observation n° 2 une baisse des IgA (105 mg/100 ml), et dans l'observation n° 3 une nette élévation des IgM (235 mg/100 ml) et des IgA (190 mg/100 ml). Celles-ci sont classiquement élevées dans le purpura rhumatoïde (69). La signification péjorative d'une élévation franche des IgM, rapportée par SIMILA qui la retrouve fréquemment associée à la néphropathie du purpura rhumatoïde et en fait un critère d'évolution défavorable, ne s'est pas vérifiée dans notre observation. Les suites ont en effet été simples et la malade n'a pas présenté d'atteinte rénale.

Le dosage du complément sérique

a été effectué une fois dans l'observation n° 1, où l'on retrouve un effondrement du CH 50 (complément total) et un abaissement de la fraction C4, ce qui constitue un argument indirect quant à l'existence de complexes immuns. LOCKSHIN et HURLEY ont pu montrer dans l'urticaire prémonitoire des hépatites un abaissement du complément total et de sa fraction C4 par liaison de celui-ci à un complexe antigène AU anticorps AU au niveau des capillaires selon un mécanisme proche du phénomène d'Arthus.

La sérologie rhumatoïde et le latex Waaler Rose

sont trouvés positifs dans l'observation n° 2. Ils témoignent également de la mise en jeu d'immuns complexes et traduisent l'existence d'anticorps antiglobuline. L'origine immunitaire des mécanismes en cause explique sans doute la positivité des anticorps anti-muscles lisses retrouvée dans les observations n° 1 et 2.

La responsabilité d'immuns complexes circulants, largement démontrée comme nous l'avons vu en ce qui concerne les manifestations extra-hépatiques les plus habituelles d'une antigénémie australia, semble également en cause au cours du purpura rhumatoïde, au moins lorsqu'il précède une hépatite à virus B.

V - LIMITES ET PARENTE NOSOLOGIQUE DU SYNDROME DE SCHONLEIN-HENOCH.

Leur appréhension se fait par le biais de modèles expérimentaux tels que la maladie sérique ou le phénomène d'Arthus.

La maladie sérique aiguë est une affection qui survient huit à quinze jours après l'injection d'une protéine étrangère chez l'homme et chez l'animal. Elle se traduit cliniquement par l'association d'une température élevée, d'un érythème avec urticaire, voire d'un purpura et d'arthralgies. Une hépatosplénomégalie avec adénopathie est fréquente, ainsi qu'une albuminurie. Peuvent également apparaître des multi-névrites, une glomérulonéphrite et un syndrome néphrotique. Elle est liée à la formation de complexes antigènes anticorps solubles en excès d'antigène, situation réalisée à la phase prémonitoire de l'hépatite à virus B, au début de la réponse immune.

La présence prolongée dans le sang de complexes antigène anticorps solubles en léger excès d'antigène, réalise une maladie sérique chronique, avec protéinurie et syndrome néphrotique. Elle évolue vers la mort par insuffisance rénale si l'immunisation est poursuivie.

Anatomiquement, elle réalise des lésions de vascularite diffuse, avec nécrose fibrinoïde.

Le phénomène d'Arthus est une réponse hémorragique au niveau du point d'injections répétées de sérum par voie sous-cutanée chez l'animal. Elle est rapportée à la précipitation dans les parois vasculaires de complexes immuns qui déclenchent l'activation du complément, conditionnant un afflux de polynucléaires suivi ultérieurement de nécrose et de leucocytoclasie.

GAIDNER a rappelé la ressemblance clinique et anatomique qu'offrent la maladie du sérum et le phénomène d'Arthus avec le purpura rhumatoïde dont l'inflammation aiguë périvasculaire peut évoluer dans certains cas sévères vers une angéite nécrosante.

La frontière nosologique entre le syndrome de Schonlein Henoch et cette affection est peu tranchée ; on réunit en effet sous ce terme des lésions vasculaires qui se caractérisent histologiquement par une nécrose fibrinoïde et une réaction inflammatoire intéressant les trois tuniques de la paroi vasculaire. Le premier type connu et décrit en est la périartérite noueuse. D'autres aspects ont ensuite été individualisés : angéite allergique granulomateuse de CHURG et STRAUSS, granulomatose de WEGENER, angéite d'hyper-sensibilité de ZECK, maladie de HORTON et angéites nécrosantes au cours des autres collagénoses.

Anatomiquement, le purpura rhumatoïde ne comporte cependant pas de nécrose fibrinoïde mais simplement une péricapillarite diapédétique. Sa parenté clinique avec ces affections qui associent une atteinte cutanée, articulaire, digestive et rénale, est indéniable. La distribution de l'atteinte viscérale est plus grande au cours de l'angéïte allergique où peuvent se voir des atteintes pulmonaires, cardiaques et neurologiques et la gravité en est bien supérieure.

WINKELMANN et DITO (93) intègrent le purpura type de Schonlein Henoch dans leurs observations d'angéïtes nécrosantes ; il en constituerait un type un peu particulier et formerait un pont entre les formes cutanées et systémiques.

L'hépatite à virus B est, nous l'avons vu, plus une maladie immunologique qu'une affection virale. L'existence possible d'un purpura rhumatoïde à sa phase prémonitoire et d'une périartérite noueuse au cours d'une antigénémie australia chronique, confrontés au mécanisme pathogénique de la maladie sérique, laissent à penser que ces deux affections pourraient constituer les aspects et les étapes d'un même processus physiopathologique.

On est également frappé par la ressemblance des lésions histologiques du purpura rhumatoïde avec celles d'une autre manifestation clinique contemporaine d'une antigénémie australia, le syndrome de GIANOTTI CROSTI ; elles ne constituent d'ailleurs pas les seuls points de convergence de ces deux affections.

Rappelons que l'acrodermatite papuleuse infantile ou maladie de Gianotti Crosti survient presque toujours entre l'âge de 9 mois et 12 ans. Après une phase prodromique inconstante et discrète, généralement une rhinopharyngite fébrile avec asthénie modérée, apparaît brusquement une éruption, caractéristique par son aspect et sa topographie. La peau est recouverte d'une multitude de papules monomorphes, de un à trois millimètres de diamètre, de teinte rouge cruivré ou rouge vineux, avec quelques suffusions purpuriques, non purigineuses. Entre les papules, la peau est saine. Elle atteint les quatre membres où elle prédomine toujours, y compris la paume des mains et des pieds. Ses limites sont nettes, les épaules aux membres supérieurs, les plis inguinaux en avant et les crêtes iliaques en arrière aux membres inférieurs. Elle épargne le tronc et l'abdomen. Cette éruption qui dure de deux à huit semaines, s'atténue lentement tandis qu'apparaît une desquamation furfuracée.

La biopsie cutanée au niveau des papules montre un oedème de la couche basale de l'épiderme et surtout des infiltrats lymphohistiomonocytaires groupés en petits amas, entourant en manchon les capillaires du derme qui sont parfois le siège d'une endothélite. Les lésions prédominent au niveau du derme superficiel.

Le second élément de ce syndrome est constitué par une micropolyadénopathie cervicale, axillaire, et inguinale indolore. La biopsie montre au niveau des sinus lymphatiques une prolifération réticulo histiocytaire, sans caractère malin.

Une hépatomégalie discrète avec splénomégalie fugace constitue le troisième élément clinique.

L'état général est le plus souvent conservé, on note parfois de la fièvre, une asthénie, une anorexie.

Les examens biologiques font la preuve d'une hépatite, anictérique dans 15 % des cas, et l'antigénémie australia est trouvée positive lorsqu'elle est recherchée. Elle persiste de façon prolongée. L'évolution de l'hépatite est habituellement favorable mais souvent assez longue, de deux à plusieurs mois. Elle prend parfois la forme d'une hépatite chronique active (38) (64).

On ne peut donc que souligner la parenté clinique et anatomique des lésions cutanées du purpura rhumatoïde et du syndrome de Gianotti-Crosti. Leur pathogénie dans cette affection est encore mal connue mais pourrait relever de l'existence de complexes immuns circulants. Leur disparition, habituelle en quelques semaines, contraste avec l'antigénémie australia persistante et l'évolution possible de l'atteinte hépatique vers une forme chronique active ; ce qui laisse encore à penser que les deux atteintes, cutanées et hépatiques, relèvent de mécanismes immunologiques distincts.

C O N C L U S I O N S

L'association d'un purpura rhumatoïde et d'une hépatite virale dans sa phase prémonitoire, bien qu'exceptionnelle, n'est pas fortuite.

Elle constitue, comme les classiques arthralgies ou arthrites et les lésions cutanées, un véritable mode de début de la maladie.

La pathologie de l'hépatite virale à virus B représente maintenant, avec le lupus érythémateux disséminé un des meilleurs exemples des maladies à immuns complexes.

Comme dans la maladie sérique, les manifestations prémonitoires de l'hépatite font intervenir dans leur déclenchement des complexes immuns circulants ; de même les autres manifestations extra-hépatiques d'une antigénémie australia.

Le purpura rhumatoïde, entité clinique reconnue, se manifestant dans des circonstances variées, paraît donc répondre à ce type de mécanisme.

Sa parenté clinique lointaine et surtout pathogénique avec la périartérite noueuse, les deux affections pouvant s'associer à une antigénémie australia, suggère, sinon une filiation possible de ces deux affections dans le cadre d'une hépatite, du moins un génie évolutif propre à toutes les manifestations extra-hépatiques du virus Hb. Il paraît lié à la nature des immunoglobulines intervenant dans la formation des immuns complexes mais n'est pas prévisible dans l'état actuel de nos connaissances. Il est indépendant, comme nous l'avons vu, de l'atteinte hépatique.

Nous avons rapporté un cas pédiatrique de purpura rhumatoïde précédant de quelques jours une hépatite non B et très probablement d'origine A. Les manifestations prémonitoires des hépatites, bien que caractéristiques de l'infection à virus B, n'en sont pas l'apanage exclusif.

Le Président de la Thèse

A. VACHON

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
Sud-Ouest

Vu et Permis d'Imprimer
LYON le 9 MAI 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

Professeur J. NORMAND

D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALMEIDA J.D., WATERSON A.P.
Immune complexes in hepatitis.
Lancet. 1969 2, 983-986.

- 2* - ALPERT E., ISSELBACHER K., SCHUR P.
The pathogenesis of arthritis associated with viral hepatitis, complement component studies.
New-Engl. jour. med. 1971. 285. 185-189.

- 3* - ARNOLD W.
Immune complexes of HBc Ag/ anti HBc in nuclei of HBs AG positive chronic liver disease.
New. Engl. jour. med. 1977. 296 : 818.

- 4* - BACH J.F.
Immunologie.
Flammarion Med. Sciences. 1976.

- 5* - BARRIERE H., DRENO B.
Purpura inflammatoire prémonitoire d'une hépatite virale.
Sem. hop. Paris. 1977, n° 42 : 92.

- 6 - BLUMBERG B.S., ALTER J.H., RIDDEL N.M., ERLANSON M.
Multiple antigenic specificities of serum lipoproteins detected with sera of transfused patients.
Vox. sang. 1964, 9, 128.145.

- 7 - BLUMBERG B.S., GERSTLEY B.J.S., HUNGERFORD D.A., LONDON W.T., JUNTINICK A.I.
A serum antigen (Australia Antigen) in Down's syndrome leukemia and hepatitis.
Ann. int. Med. 1967. 66 : 924-931.

- 8* - BOISSIERE H., CAGNAT R., HADJ-VARTANIAN G.
 Une dermatose relativement fréquente et de diagnostic facile :
 l'acrodermatite papuleuse infantile ou syndrome de GIANOTTI CROSTI.
 Ann. ped. 1975. 22 : 525-534.
- 9* - BRETTE R., BUGNON B., VEYRE B.
 Hépatite virale.
 Manifestations extra-hépatiques ; aspects cliniques selon le terrain.
 Cah. med. 1976. 1 : 1875-1876.
- 10* - CAROLI J., FERROIR J.
 L'urticaire et l'ictère catarrhal.
 Bull. Sté Med. hop. Paris. 1935. 12 : 604-609.
- 11* - CASTEL Y., MASSER R., LE FUR J.M., ALIX D., HERRY B., OLIVRE M.A.
 L'oedème aigu hémorragique de la peau du nourrisson. Etude clinique
 et nosologique. A propos de trois observations.
 Ann. ped. 1976. 23, 653-656.
- 12 - CHEVALLIER P.
 Manuel d'hématologie.
 Heures de France Ed. 1950-1954. fasc. II et IV.
- 13 - CLARK W.G., JACOBS E.
 Experimental non thrombocytopenic vascular purpura : review of Japanese
 literature, with preliminary confirmatory report.
 Blood. 1950, 5 : 320.
- 14* - CLEMENT R., DUPERRAT B., GERBEAUX J., COMBE-HAMELLE A., BOUVEAU G.
 Réticuloendothélioses aiguës de l'enfant.
 Sté Med. Hop. Paris. 1952. 1283-1288.
- 15 - COMBES B., STASTNY P., SHOREY J., EIGENBRODT E., BARRERA A., HULL A.
 CARTER N.
 Glomerulonephritis with deposition of Australia Antigen. Antibody
 complexes in glomerular basement membrane.
 Lancet. 1971. 2: 234-237.

- 16 - COMELLINI L., BERNI M.
 Milievi clinico statistic sui casi di malattia di Schönlein-Henoch
 osservoti nella nostra clinica negli ultimi dieci anni.
 Clin. ped. Bologne. 1967. 49 : 672.

- 17* - CROIZAT P., REVOL L., FATH J.
 Les purpuras rhumatoïdes.
 Rev. Lyon. med. 1962. 11. 253-258.

- 18 - DAMESHEK W.
 Acute vascular pupura : an immuno-vascular disader.
 Blood. 1953, 8 : 382.

- 19 - DANE D.S., CAMERON C.H., BRIGGS M.
 Virus like particles in serum of patients with Australia Antigen
 associated hepatitis.
 Lancet, 1970. 1 : 695-698.

- 20* - DAVID M.
 La néphropathie du syndrome de Schönlein-Henoch chez l'enfant.
 Thèse Med. Lyon, 1968.

- 21* - DEBRAY J., KRULIK M., GIORGI H.
 Le purpura rhumatoïde (Syndrome de Schönlein-Henoch) de l'adulte.
 A propos de 22 observations.
 Sem. hop. Paris. 1971, 47 : 1805-1819.

- 22 - DEBRE R. et Coll.
 Pathologie infantile.
 Masson et Doin Ed. 2ème édition. 1950.

- 23* - DIENSTAG J.L., PURCELL R.H.
 Recent advances in the identification of hepatitis virus.
 Post Grad. Med. Jour. 1977. 53 : 364-373.

- 24* - EVIN C.
 Intérêt épidémiologique de la recherche de l'Ag Australia SH dans les
 hépatites virales chez l'adulte.
 Thèse med. Lyon. 1971.

25* - FATH A.

Le purpura rhumatoïde.

Thèse med. Lyon 1961.

26* - FEVRIER P.

Le syndrome purpura arthralgies prémonitoire des hépatites virales.

Thèse med. Lyon, 1957.

27* - FILLASTRE J.P., MOREL-MAROGER I., DUCROISSET B., RICHET G.

Atteinte rénale du purpura rhumatoïde chez l'adulte. Intérêt de l'examen glomérulaire en immunofluorescence.

Presse Med. 1970, 78 : 2375.

28* - FITZGERALD G.A., CROWE C., DRURY M.I.

Cryoglobulinaemia in Henoch-Schönlein purpura.

British. Med. jour. 1977.

29* - FREYCON F., FREYCON M.T., COIFFIER B., PUTET G.

Grosse bourse au cours du purpura rhumatoïde.

Lyon med. 1973. 229 : 367-370.

30 - GAIRDNER D.

The Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoïd purpura).

Quart. jour. med. 1948. 17 : 95-122.

31* - GAUDET M., VILLAND J., RIFLE F., SEIGNEURIC C., VUE G., CORTET P.

Purpura rhumatoïde avec sténose du troisième duodenum et infection à bacille de Malassez et Vignal.

Discussion pathogénique.

Lyon. Med. 1971, 226 : 479-484.

32* - GIANGIACOMO J., CHENG C. TSAI

Dermal and glomerular deposition of Ig A in Anaphylactoïd purpura.

Am. jour. Dis. child. 1977. 131 : 981-983.

33 - GIERKA M.

On the oetiology of Schönlein-Henoch Syndrome.

Ann. paed. 1964. 203 : 145.

- 34 - GIANOTTI F.
Papular accrodermatitis of childhood : an Australia Antigen disease.
Arch. Dis. child. 1973. 48 : 794-799.
- 35 - GIORDANO J., CORDONE G.
Syndrome di Schönlein-Henoch post vaccinata.
Min. ped. 1965. 17 : 59.
- 36* - GOCKE D.J., HSU K., MORGAN G., BOMBARDIERI S., LOCKSHIN M., CHRISTIAN CL.
Association between polyarteritis and Australia Antigen.
Lancet. 1970. 2, 1149.
- 37* - GODEAU P., TREPO C., HERREMAN G., GUILLEVIN Y. et Coll.
Périartérite noueuse et Antigène Australia.
Sem. Hop. Paris. 1977. 53 : 613-619.
- 38* - HERMANS J., AMIEL B., FOURLAUD G.
Acrodermatite papuleuse infantile de Gianotti-Crosti avec Antigène Australia positif. Evolution vers une hépatite chronique active.
Nouvelle presse Med. 1975, 4.
- 39* - ISRAEL L., MATHE G., BERNARD J.
Sur le syndrome de Schönlein-Henoch.
1/ - reproduction expérimentale par un immun serum
2/ - test décelant le pouvoir capillaro-toxique de l'immun sérum et
du sérum des malades.
Rev. franç. Etud. Clin. Biol. 1965. 1 : 57-66.
- 40* - JECQUIER-DOGE E., HEMMELER G.
Ictère catarrhal et hépatite épidermique.
Rev. med. Suisse Rom. 1943 n° 10. 761-788.
- 41 - KATSURA X., HOHEI
Untersuchungen über die Experimentale Purpura Hemorrhagica verursacht
durch Hämangioendotheliotoxin .
Tr. Japan Path. Soc. 1924. 14, 152.
- 42* - KOFF R.S.
Immune complexe arthritis in viral hepatitis ?
New. Engl. jour. Med. 1971. 285 : 229-230.

- 43 - KRUGMAN S., GILES J.P., HAMMOND J.
Infections hepatitis. Evidence for two distinctive clinical epidemiological and immunological types of infections.
Jour. Am. Med. Ass. 1967. 200 : 365-373.
- 44* - LAPLANE R., FONTAINE J.L., ESCOUROLLE R., LASFARGUES G., DE MONTIS G. BOULESTEIX J.
Les manifestations neurologiques du Purpura rhumatoïde. A propos d'une observation anatomo-clinique.
Ann. Ped. 1973, 20 : 525-530.
- 45* - LAROUZE B., BUFFET C.
Epidémiologie des hépatites virales A et B
Rev. prat. 1978 28 : 1883-1893.
- 46* - LESAGE B., LARREGUE M., BOUILLET F., ROSSIER A.
Oedème aigu hémorragique du nourrisson (purpura en cocarde avec oedème post-infectieux de SEIDLMAYER) et vascularite allergique.
Ann. ped. 1975. 22 : 599-606.
- 47* - LEVO Y., GOVERIC P.D. et Coll.
Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinaemia.
New. Engl. jour. Med. 1977 296 : 1505-1504.
- 48 - LEVITT L.M. et BURBANK B.
Glomerulonephritis as a complication of the Schönlein Henoch syndrome.
New Engl. jour Med. 1953. 258 : 530.
- 49* - LOCKSHIN N.A., HURLEY H.
Urticaria as a sign of viral hepatitis.
Arch. dermat. 1972 105 : 570-571.
- 50* - MAC CARTY D.J., ORMISTE V.
Arthritis and Hb Ag positive hepatitis.
Arch. int. Med. 1973. 132 : 264-268.
- 51* - MAC KENNA P.J., O'BRIAN J.T. et Coll.
Hepatitis and arthritis with hepatitis associated antigen in serum and synovial fluid.
Lancet. 1971. 2 : 214-215.

52 - MAGNIUS L.O., ESPMARK J.A.

New specificities in Australia Antigen positive sera distinct from
LE BOUVIER déterminants.

Jour. immun. 1972. 109 : 1017-1021.

53*- MALLET R., MOLLARET H., RIBIERRE M., REYROLE L., LABRUNE B., FERON J.F.

Purpura avec invagination intestinale et infection à bacille de
Malassez et Vignal.

Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1966, 117 : 615-622.

54*- MARCHAL A., BOST M., DIETERLEN M., ROSSIGNOL A.M., GOUT J.P., BEAUDOING A.

Syndrome de Schönlein-Henoch de l'enfant. Aspects cliniques et évolutifs
à propos de cent malades.

Ann. ped. 1974. 21, 379-392.

55*- MATHE G.

Syndrome de Schönlein-Henoch (purpura rhumatoïde ou purpura inflammatoire aigu).

Rev. prat. 1954. IV, 2899-2910.

56*- MILLET P.

Les manifestations articulaires prémonitoires des hépatites virales.
Thèse med. lyon. 1965.

57*- MONNIER J.C., TREPO C., SEPETJIAN M.

Epidémiologie et prophylaxie des hépatites à virus.

Lyon. Med. 1976, 235 : 943-949.

58*- De MONTIS G., DESMARCHELIER T., BACRI J.L., CARNOT J.F., ROSSIER A.

Complications rares du purpura rhumatoïde.

Ann. ped. 1977. 24 : 17-22.

59*- MOZZICONACCI P.

Le purpura rhumatoïde.

Arch. franç. ped. 1977. 34 : 282-286.

60*- OLIVE D. et Coll.

Purpura vasculaire ictère et cryoglobulinémie.

Ped. 1974. XXIX : 789-802.

- 61 - ORSINI A., PIERRON H., PERRIMOND H.
 Pronostic du purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch à propos de
 50 observations.
 Ped. 1967. 22 : 283.
- 62*- ORTIZ J.P.
 L'antigène Australia dans les hépatopathies de l'adulte. Techniques
 de détection, valeur épidémiologique, diagnostique et pronostique.
 Thèse med. lyon. 1974.
- 63*- PELLEGRIN
 Les manifestations chirurgicales du purpura rhumatoïde.
 Ann. chir. infant. 1965. 6 : 289.
- 64*- POUILLAUDE J.M., MOULIN G., MORLAT C.L., FRANCOIS R.
 L'acrodermatite érythématopapuleuse infantile de GIANOTTI-CROSTI.
 Discussion de ses rapports nosologiques avec l'hépatite virale.
 A propos d'une observation d'évolution mortelle.
 Ped. 1965. XXX : 351-360.
- 65*- PRINCE A.M.
 An antigen detected in the blood during the incubation period of serum
 hepatitis.
 Proc. Nat. Acad. Sc. 1968. 60 : 814-821.
- 66 - ROGERS P.W., BUNN S.M., KURTZMANN N.A., WHITE M.G.
 Schönlein-Henoch syndrome associated with exposure to cold.
 Arch. int. Med. 1971. 128 : 782.
- 67*- ROYER P., HABIB R., MATHIEU H.
 Néphrologie infantile.
 Flammarion Ed. 1973.
- 68 - SEIDLMAYER H.
 Die früinfantile post Infektiose, Kokardner Purpura.
 Z. Kinderheilk. 1939. 61.
- 69*- SIMILA S., KOUVALAINEN K. et LANNING M.
 Serum immunoglobulin levels in the course of anaphylactoïde purpura
 in children.
 Acta Paediat. Scand. 1977. 66 : 537-540.

70*- STEFANINI M., MEDNICOFF I.B.

Demonstration of antivessel Agents in serum of patients with Anaphylactoid purpura and periarteritis Nodosa.

Jour. Chir. invest. 1954. 33 : 967.

71*- TERES J., GUARDIA J., BRUGUERA M., RHODES J.

Hepatitis associated antigen and hepatocellular carcinoma.

Lancet. 1971. 215.

72*- TREPO C.

Nomenclature et caractères différentiels des virus et des hépatites A et B.

Cahiers Med. 1976. 1 :27.

73*- TREPO C.

Détection et rôle des immuns complexes Ag HBs-Ac Anti HBs dans la pathogénie des manifestations hépatiques et extra-hépatiques induites par le virus de l'hépatite B.

"Transplantation et immunologie clinique".

Lyon 1976. Ed. SIMEP.

74*- TREPO C.

Hépatite virale, Antigène Australia SH et périartérite noueuse : hypothèse étiopathogéniques.

Thèse med. Lyon. 1971.

75*- TREPO C.

Les virus de l'hépatite. Identification et mécanismes immuno-pathogéniques.

Rev. prat. 1978. 28 : 1871-1879.

76*- TREPO C.

Histoire naturelle du virus de l'hépatite B.

R.M.S. M. 1978. 3 : 179-181.

77*- TREPO C.

Comment prédire l'évolution des hépatites virales à un stade précoce ?

Cah. med. 1976. 1 : 1877-1879.

- 78* - TREPO C.
Immunité et pathogénie des infections à virus HB. Hépatite et hémodialyse.
Masson Ed. Paris. 1975. 62-73.
- 79 - TREPO C., MONNIER J.C., SEPEDJIAN M.C.
Intérêt de la recherche des Antigènes et Anticorps HBs et HBc dans les
infections par le virus de l'hépatite B.
Lyon Med. 1976. 235 : 951-958.
- 80* - TREPO C., THIVOLET J.
Antigène Australia, hépatite virale et périartérite noueuse.
Presse med. 1970. 78 : 1575.
- 81* - TREPO C., ZUCKERMAN A.J., RICHARD C., BIRD, PRINCE A.M.
The role of circulating hepatitis B Antigen/Antibody immune complexes
in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarte-
ritis nodosa.
Jour. clin. path. 1974. 127 : 363.
- 82* - TURPIN J.C., MALPUECH G., LAVIGNON A., DE MONTIS B.
Les manifestations neurologiques du purpura rhumatoïde.
Ped. 1973 XXVIII : 185-192.
- 83 - URIZAR R., SCHWARTZ A., VERNIER R.L.
Immunofluorescence microscopy and ultrastructural changes of Kindney
in experimental anaphylactoid purpura.
Lab. Invest. 1969. 21 : 77-84.
- 84 - URIZAR R., MICHAEL A., SISSON S., VERNIER R.L.
Anaphylactoid purpura immunofluorescent and electron microscopic
studies of the glomerular lesions.
Lab. Invest. 1968. 19 : 437-450
- 85* - VACHON A., MOREL P., PELLET M.
Syndrome purpurique prémonitoire des hépatites aiguës.
Lyon med. 1956. 29 : 45-54.
- 86* - VACHON A., LEHMANN M., MOREL P., PELLET M.
Le syndrome "purpura arthralgie" préictérique et les manifestations
hépatiques des réticulites aiguës (formes anictériques et associées).
Rev. lyon. Med. 1957. 6 : 661-672.

- 87* - YACHON A., COLOMB D., TREPO C., VITTORI F., SLAOLLI H.
Purpura rhumatoïde préictérique associé à l'antigène HBs.
Nouvelle presse Med. 1976. 5 : 1427.
- 88 - VALDES A.J., GERMUTH F.G.
The significance of mesangial alterations in immune complex disease.
Fed. proc. 1968 : 27, 246.
- 89* - VEYRE B.
Hépatite virale et Ag Australia. Etude clinique, biologique, aspects évolutifs et prophylactiques.
Thèse med. Lyon 1973.
- 90* - WACOGNE J.P., ROUZIÈRE G., COUSIN J., PAULI A., FOURNIER A.
Facteurs de pronostic et évolution du purpura rhumatoïde. (A propos de 112 cas).
Sté. franç. péd. 865.
- 91* - WANDS J.R., MANN E., ALDERT E., ISSELBACHER J.
The pathogenesis of arthritis associated with acute hepatitis B surface antigen positive hepatitis.
Complement activation and characterization of circulating immune complexes.
Jour. clin. Invest. 1975. 55 : 930-936.
- 92* - WENZEL et Coll
Arthritis and hepatitis.
Arch. int. med. 1972, 130 : 770-771.
- 93 - WINKELLMANN R.K., DITTO W.B.
Cutaneous and visceral syndromes of necrotizing or "allergic" angitis.
A study of 38 cases.
Med. 1964. 43 : 59-89.

* Seules les références marquées d'une astérisque ont été consultées directement dans le texte original.

